Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg.
Direktor: Professor Dr. M. Kochmann.

Ueber die Entgiftung des Ba- durch das Sulfation am Warmblüter.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

vorgelegt von

Engelbert Bellendorf

aus Dorsten (Westf.)

Halle/Saale 1934

BUCHDRUCKEREI CARL NIEFT, BLEICHERODE AM HARZ.

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit gewidmet!

Durch die Untersuchungen von Kochmann und Multhaupt am Frosche wurde gezeigt, daß die Entgiftung von $BaCl_2$ durch Na_2SO_4 nur dann möglich ist, wenn das Na_2SO_4 vor der Injektion des $BaCl_2$ oder gleichzeitig dargereicht wird. Wenn dagegen die $BaCl_2$-Darreichung vor der des Na_2SO_4 vorgenommen wird, so war die Entgiftung nur im beschränkten Umfange möglich, insofern nämlich als das Gegengift höchstens 30 Minuten nach der Injektion des $BaCl_2$ verabfolgt werden mußte. War eine längere Zeitspanne verflossen, so konnte der Tod nicht aufgehalten werden. In den vorliegenden Versuchen sollte die Frage erörtert werden, ob die am Kaltblüter gewonnenen Ergebnisse sich auch auf den Warmblüter übertragen lassen.

An und für sich war die Möglichkeit einer Entgiftung auch am Warmblüter schon durch sehr weit zurückliegende Versuche von Hermann und Cyon, sowie von Kunkel gezeigt worden. Es fehlen aber bis jetzt Angaben darüber, in welchem Ausmaß eine solche Entgiftung eintreten kann. Es mußten also in den neuen Versuchen auch die quantitativen Verhältnisse geklärt werden.

Als Versuchstier wurde die männliche weiße Maus im Gewicht von 16 — 20 g gewählt, weil sich diese Tiere in hinreichender Anzahl für die zu erwartenden Serienversuche leicht beschaffen ließen. Vor den Versuchen wurden die Tiere, die sich schon längere Zeit im Institutsstall befanden, drei Tage in Einzelhaft gehalten und ihr Gewicht jeden Tag festgestellt. Als Futter erhielten sie, Hafer, Brot und Wasser. Die Menge wurde so reichlich gewählt, daß Reste übrig blieben, die bei der täglichen Reinigung des Glaskäfigs entfernt wurden.

Die Untersuchungen gestalteten sich in mehreren Versuchsreihen folgendermaßen:

1. Die Bestimmung der tödlichen Dosis von Bariumchlorid, das allein für die Versuche herangezogen wurde.
2. Feststellung der toxischen Wirkung des Natriumsulfats.
3. Entgiftung des Bariumchlorids durch Natriumsulfat,
   a) bei gleichzeitigen Injektionen,
   b) durch prophylaktische Injektionen,
   c) durch kurative Injektionen von Natriumsulfat.

Die Versuchsergebnisse wurden in das Loewe'sche Schema eingetragen, mit dessen Hilfe die quantitativen Verhältnisse besser deutlich gemacht werden können. Dieses Schema wird so häufig gebraucht, daß eine nähere Beschreibung nur andeutungsweise notwendig ist.

I. Versuchsreihe: Bestimmung der tödl. Dosis von Bariumchlorid bei subkutaner Injektion.

Es wurde eine 0,6 und 1,2 % ige Lösung von $BaCl_2+2H_2O$ subkutan injiziert. s. Tabelle A.

Tabelle A.

I. Versuchsreihe: Bestimmung der tödlichen Dosis von $BaCl_2+2H_2O$ subkutan.

Nr.	Gew. g.	mg $BaCl_2+2H_2O$ pro 20 g Maus	ccm³ der 1,2 % Lösung	Auftret. der 1. Erscheing. nach:	Erholt nach:	Tod nach:
1	22	1	0,18 (0,6 %)	14 Min.	3 Std.	—
2	22	1	0,18 (0,6 %)	13 „	3 „	—
3	26,5	1	0,11	12 „	3 „	—
4	24	1	0,10	15 „	3—4 „	—
5	22,5	1	0,19 (0,6 %)	16 „	3 „	—
6	24,5	1,5	0,15	15 „	—	1 Std. 20'
7	21	1,5	0,13	14 „	5 „	—
8	24,5	1,5	0,15	13 „	—	1 „ 10'
9	20,5	1,5	0,13	17 „	14 „	—
10	20,5	1,5	0,13	13 „	14 „	—
11	17	2	0,14	8 „	—	2 Std. 20'
12	21,5	2	0,18	12 „	—	5 „ 30'
13	17,5	2	0,14	13 „	6 „	—
14	18	2	0,15	15 „	—	27'
15	20,5	2	0,17	20 „	—	1 Std.
16	24	2,5	0,25	17 „	—	9 „
17	21	2,5	0,22	12 „	—	1 „ 30'
18	17	2,5	0,18	20 „	—	32'
19	22	2,5	0,23	15 „	—	3—4 Std.
20	20	2,5	0,20	13 „	—	42'
21	21	3	0,26	13 „	—	8—9 Std.
22	25	3	0,31	8 „	—	17'
23	23	3,5	0,33	11 „	—	20'
24	23,5	3,5	0,34	10 „	—	2 Std. 20'

II. Versuchsreihe: Festellung der toxischen Wirkung des Natriumsulfats.

Nr.	Gew. g	mg Na_2SO_4 pro 20 g Maus Aequivalente Menge von 2,5 mg $BaCl_2+2H_2O$	es treten keine Erscheing. auf	ccm³ der 3,49 % Lösg.
25	21,5	21,9 = 15 fach. Ae. M.	„	0,67
26	21	21,9 = desgl.	„	0,65

2,5 mg $BaCl_2 + 2H_2O$ ergab sich hierbei als unbedingt tödliche Dosis pro 20 g Maus, während bei 1 mg alle Tiere überlebten. Die Mehrzahl der bei 2,5 mg angesetzten Tiere sterben innerhalb einer Stunde nach der Injektion; nach 10 Stunden waren alle Tiere tot. Ein Spättod nach 1 — 2 Tagen wurde nicht beobachtet.

Das Vergiftungsbild, wie wir es beobachteten: Gleich nach der Injektion verhält sich das Tier sehr unruhig, piept bei jeder Berührung. Jedoch nach 10 bis 15 Minuten, je nach der injizierten Menge von $BaCl_2+2H_2O$, wird der Gang plötzlich langsamer, eine gewisse Schwerfälligkeit tritt auf, besonders in den hinteren Gliedmaßen. In der Ruhe wird der Kopf wie aufgestützt gehalten. Nach wenigen weiteren Minuten ist der Gang ausgesprochen spastisch, und es wird Kot und Urin gelassen. Bald können die hinteren Gliedmaßen nicht mehr bewegt werden, sie liegen vollkommen regungslos in Abduktionsstellung da. Der Schwanz ist gewöhnlich leicht spastisch gestreckt; mit den Vorderfüßen versucht die Maus sich langsam fortzubewegen, während die hinteren Gliedmaßen vollkommen bewegungslos mitschleifen. Auf die Seite oder den Rücken gelegt, verharrt das Tier in dieser Lage (passive Seitenlage), ohne Eingriff aber nimmt es Bauchlage ein. Aus dem After entleeren sich sehr reichliche Mengen schleimhaltigen Kotes. Die Atmung ist dyspnoisch, beschleunigt und vertieft. Kurz vor dem Tode tritt weitere Vertiefung unter Verlangsamung und Unregelmäßigkeit ein. Ist jedoch die Atmung nur beschleunigt, so verharrt das Tier in diesem Zustande mehrere Stunden. Wenn die Tiere durchkommen, gehen allmählich die geschilderten Erscheinungen zurück. Vollständige Erholung benötigt 11 — 12 Stunden. Tritt nach 3 — 4 Stunden der Tod nicht ein, kommt es gewöhnlich zur Reflexübererregbarkeit mit klonischen und tonischen Krämpfen. Die Maus nimmt dann spontan Seitenlage ein. Dabei treten weitere Defäkationen auf, die zum Schluß hämorrhagisch werden. Das Tier wälzt sich während der Krämpfe in dem reichlich gelassenen Urin, so daß es zum Schluß wie gebadet aussieht. Schließlich liegt die Maus vollkommen regungslos da, nur Berührungen lösen die heftigsten, in der Mehrzahl tonische Krämpfe aus. Die Atmung wird dabei immer oberflächlicher; das Tier ist nunmehr vollkommen gelähmt. Dieser Zustand hält noch 2 — 3 Stunden an, bis die Atmung vollkommen erlischt. Der zuletzt beschriebene Zustand mit Tod nach 8 — 9 Stunden wurde bei Injektionen mit 1,2 % iger $BaCl_2+2H_2O$ Lösung fast garnicht beobachtet, in Vorversuchen mit einer 0,5 und 0,6 % igen Lösung jedoch sehr häufig.

Aus diesen Beobachtungen geht hervor, daß die Konzentration der Bariumchloridlösungen eine wichtige Rolle spielen. Da das Volumen einer 0,6 % igen Lösung bei gleichen Dosen doppelt so groß ist wie das einer 1,2 % igen Lösung, so liegt sicherlich der Grund in der durch das vergrößerte Volumen verlangsamten Resorption, die anderseits wiederum dem Organismus Zeit gibt, durch Diurese und

Defäkation schon wieder Teile des Bariums auszuscheiden. Wir können demnach mit Cyon zwei Bilder der Vergiftung unterscheiden: 1. Vergiftungstod, hervorgerufen durch höhere Konzentrationen von $BaCl_2+2H_2O$ (höher als 1 %), kurz charakterisiert durch Spasmen der glatten und quergestreiften Muskulatur, Herztod. Vergiftungsdauer 10 — 20 Minuten.

2. Vergiftungstod, hervorgerufen durch niedrigere Konzentrationen (weniger als 1 %), charakterisiert durch längeren Verlauf, Reflexübererregbarkeit, Krämpfe, Lähmung des Kreislaufs und der Atmung. Die Kreislaufwirkung dürfte durch eine Schädigung des Herzens und der Kapillaren hervorgerufen sein.

Für letztere Auffassung spricht der Sektionsbefund, der in allen Fällen systolischen Herzstillstand ergab, dazu starke Blutfülle in Leber, Milz und Nieren. Die Schleimhaut des Dick- und Dünndarmes war auffallend gerötet und zeigte punktförmige Blutungen.

II. Versuchsreihe: Feststellung der toxischen Wirkung des Natriumsulfats.

Eine tödliche Dosis wurde hier nicht gefunden, denn selbst 1 ccm der 3,49 %igen Lösung / 20 g Maus intraperitoneal wurden ohne weiteres vertragen (= 35 mg/20 g Maus). Solche Lösungen sind schon hypertonische Lösungen; höhere Konzentrationen konnten wegen der Schädigung durch osmotische Wirkungen nicht zur Verwendung kommen. Dabei entspricht die 3,49 %ige Lösung einer 1,9 %igen NaCl Lösung, also mehr als dem Doppelten einer isotonischen NaCl Lösung. Na_2SO_4 ist in unseren Fällen immer ohne Kristallwasser in Rechnung gesetzt. Die intraperitoneale Injektion wurde gewählt, damit bei den Entgiftungsversuchen Gift und Gegengift nicht unmittelbar zusammenträfen.

III. Versuchsreihe: Entgiftung des Bariumchlorids.

a) Bei gleichzeitiger Darreichung durch Natriumsulfat.

Bei diesen Versuchen wurde Bariumchlorid subkutan und Natriumsulfat intraperitoneal gegeben. Die Ergebnisse lassen sich aus der folgenden Tabelle B ersehen.

Tabelle B.

III. Versuchsreihe: a) Entgiftung des Bariumchlorids bei gleichzeitiger Darreichung von Natriumsulfat.

Nr.	Gew. g	$BaCl_2 + 2H_2O$/20 g Maus mg: ccm 1,2% Lösg.:		Na_2SO_4/20g Maus mg: ccm 0,7% Lösg.:		Xfach. Ae. M. v. 2,5 mg $BaCl_2 + 2H_2O$	Auftret. der 1. Erscheing. nach:	entgiftet nach:	Tod nach:
27	20	2,5	0,21	1,4	0,21	1 fach	21 Min.	—	3 Std. 15'
28	18,5	2,5	0,19	1,4	0,19	1 fach	10 „	18 Std.	—
29	21	2,5	0,22	2,8	0,44	2 fach	14 „	5 „	
30	20,5	2,5	0,21	2,8	0,42	2 fach	14 „	—	2 Std. 20'
31	24,5	2,5	0,25	4,4	0,76	3 fach	21 „	3 Std.	—
32	16	2,5	0,17	4,4	0,50	3 fach	19 „	3 „	—
33	20	5,0	0,42	4,4	0,60	3 fach	13 „	20 „	—
34	19,5	5,0	0,41	4,4	0,60	3 fach	13 „	—	20 Std.
35	18,0	2,5	0,19	5,8	0,75	4 fach	23 „	20 „	—
36	21	2,5	0,22	7,3	1,10	5 fach	26 „	2 „	—
37	18,5	5,0	0,39	5,8	0,77	4 fach	20 „	3 „	—
38	17	5,0	0,35	5,8	0,71	4 fach	23 „	3 „	—
39	21	7,5	0,65	5,8	0,87	4 fach	13 „	10 „	—
40	24	7,5	0,75	5,8	1,0	4 fach	15 „	—	2 Std. 20'
41	25	7,5	0,78	7,3	0,26 (3,5%)	5 fach	12 „	14 „	21 „
42	23,5	7,5	0,72	7,3	0,24 „	5 fach	10 „	15 „	—
43	23	10,0	0,96	7,3	0,24 „	5 fach	14 „	—	2 Std.
44	23,5	10,0	0,98	7,3	0,24 „	5 fach	12 „	—	4 „
45	23,5	10,0	0,98	8,7	0,29 „	6 fach	13 „	6 „	—
46	22	10,0	0,92	8,7	0,28 „	6 fach	13 „	5 „	22 „
47	25	12,5	0,26 (6%)	8,7	0,31 „	6 fach	13 „	13 „	22 „
48	21,5	12,5	0,22 „	8,7	0,27 „	6 fach	12 „	—	45'
49	19,5	12,5	0,20 „	10,2	0,28 „	7 fach	11 „	14 „	23 „
50	21,5	12,5	0,22 „	10,2	0,31 „	7 fach	10 „	14 „	23 „
51	18,5	25,0	0,38 „	17,5	0,46 „	12 fach	5 „	—	4 „
52	19	25,0	0,39 „	17,5	0,47 „	12 fach	4 „	—	4 „

Um die Ergebnisse graphisch darzustellen, bedienten wir uns des Loewe'schen Schemas. Auf der Abzisse werden die verschiedenen Dosen von Bariumchlorid, auf der Ordinate die äquivalenten Mengen von Natriumsulfat eingetragen, d. h. diejenigen Mengen, welche im Reagenzglasversuch zur Fällung des Bariumchlorids als $BaSO_4$ rechnerisch notwendig sind. In dieses Kombinationsfeld wurden nun diejenigen Punkte eingetragen, die bei gleichzeitiger Darreichung von Ba- und SO_4-Ionen die tödlichen Gaben bezeichnen. Die Verbindungslinie dieser Punkte bildet die Todesisobole. Die Gaben, die durch Punkte unterhalb dieser Kurve gekennzeichnet werden, sind nicht tödlich.

Da für Natriumsulfat keine tödliche Dosis festgestellt wurde, d. h. graphisch gesehen, dieser Punkt im Nullpunkt liegt, verläuft die additive Linie (Verbindungslinie der tödlichen Dosis beider Substanzen) parallel der Abzisse durch den Ordinatenpunkt 2,5.

Der Verlauf der ersten Isobole A zeigt: Bei gleichzeitiger Injektion läßt sich die gegebene Dosis von $BaCl_2+2H_2O$ durch eine Menge von Natriumsulfat entgiften, die größer ist als man rechnerisch ermessen könnte. Es mußte die der Gabe des $BaCl_2$ äquivalente Gabe des Na_2SO_4 verabreicht werden und darüber hinaus die der doppelten tödlichen Gabe entsprechende Na_2SO_4 Menge. Diese Versuche sind bis zu der zehnfachen tödlichen Dosis von Bariumchlorid durchgeführt worden. Noch darüber hinauszugehen, wurde vermieden, um osmotische Wirkungen und Wasserüberschwemmungen auszuschalten.

Diese Entgiftungsversuche lassen, wie oben hervorgehoben wurde, eine große Gesetzmäßigkeit erkennen. Besondere Erwähnung verdient ein autoptischer Befund, einer mit 25 mg $BaCl_2+2H_2O$ vergifteten und nicht vollkommen entgifteten Maus. In der stark gefüllten Harnblase wurde ein flockiger Urin gefunden, in dem chemisch Barium festgestellt wurde. Gang der Untersuchung: Der in einem Reagensglas aufgefangene Inhalt wurde mit starker HCl angesäuert und kräftig geschüttelt. Ein Teil des Niederschlages löste sich auf. Darauf wurde filtriert und dem Filtrat $AgNO_3$ zugesetzt, worauf sich ein gelber Niederschlag (Silberphosphat) bildete und wiederum wurde filtriert. Dem neugewonnenen Filtrat wurde H_2SO_4 zugesetzt, worauf sich ein weißer Niederschlag bildete, der in 38 % HCl unlöslich war.

Noch eine wichtige Feststellung hat diese Versuchsreihe ergeben: Die mit hohen tödlichen Dosen entgifteten Tiere zeigten eigentümliche Erscheinungen, die von den reinen Bariumvergiftungserscheinungen mit schnellem Tod merklich abwichen. Vor allem fiel nach der Entgiftung ein Zittern, besondere spastische Lähmungen der hinteren Gliedmaßen, rasche Ermüdbarkeit, Störungen des Gleichgewichts, Ausgleiten und zur Seite Fallen auf. Diese Symptome sind wohl identisch mit der von Heubner beschriebenen Taumellähmung, die nach intravenösen Gaben von Calciumphosphat, Bariumsulfat, kolloidaler Kieselsäure und durch Auftreten feinst verteilter Partikelchen dieser Substanzen erklärt werden. Doch möchten wir zugeben, daß bei reiner Natriumsulfat Darreichung, allerdings erst nach großen Gaben (osmotisch wirkende Dosen) schon auf taktile Reize ähnliche Erscheinungen auftreten können. Jedenfalls kann man an die Möglichkeit denken, daß sich nach der Resorption des $BaCl_2$ durch Einwirkung des Na_2SO_4 im Blut das wasserunlösliche $BaSO_4$ gebildet hat und zu der „Taumellähmung" geführt hat. Ein Teil der nach mehrfach tödlichen Dosen entgifteten Tiere starben sogar an dieser zweiten Schädigung, die wir also nur für eine Barium-

sulfat-Schädigung halten möchten. Der erste Tod dieser Art wurde nach der Entgiftung der dreifach tödlichen Dosis beobachtet. Schon bei der Entgiftung der fünffach tödlichen Dosis gab es keine Überlebenden mehr; alle hier angesetzten Tiere starben 20 — 22 Stunden nach der Barytvergiftung.

Entgiftung des Bariumchlorid.

b) Bei prophylaktischer Injektion von Natriumsulfat.

Tabelle C.

III. Versuchsreihe: b) Entgiftung des $BaCl_2+2H_2O$ bei prophylaktischer Darreichung von Natriumsulfat.

Natriumsulfat wird eine Stunde vor Bariumchlorid injiziert.

Nr.	Gew. g	Na_2SO_4/20 g Maus			X fach. Ae. M. v. 2,5 mg $BaCl_2$ + 2 H_2O	$BaCl_2+2H_2O$/20 g Maus		Auftret. der 1. Erscheing. nach:	entgift. nach:	Tod nach:
		mg:	ccm:	Lösg.:		mg:	ccm 1,2% Lösg.			
53	16	4,4	0,5	0,7 %	3 fach	2,5	0,17	17'	—	35'
54	18,5	4,4	0,58	0,7 %	3 fach	2,5	0,19	14'	—	27'
55	20	5,8	0,83	0,7 %	4 fach	2,5	0,21	20'	4 Std.	—'
56	21	5,8	0,87	0,7 %	4 fach	2,5	0,27	21'	—	40'
57	18,5	7,3	0,20	3,5 %	5 fach	2,5	0,20	12'	7 Std.	—
58	16	7,3	0,17	3,5 %	5 fach	2,5	0,17	13'	20 „	—
59	18,5	10,2	0,27	3,5 %	7 fach	7,5	0,58	8'	—	30'
60	16,5	10,2	0,24	3,5 %	7 fach	7,5	0,51	7'	—	30'
61	15	10,2	0,22	3,5 %	7 fach	5,0	0,31	7'	—	20'
62	17	10,2	0,25	3,5 %	7 fach	5,0	0,35	6'	—	20'
63	18	13,1	0,34	3,5 %	9 fach	5,0	0,37	17'	—	40'
64	18	13,1	0,34	3,5 %	9 fach	5,0	0,37	9'	—	30'
					Eine halbe Stunde vorher.					
65	26	4,4	0,81	0,7 %	3 fach	2,5	0,27	20'	15 Std.	—
66	20	4,4	0,62	0,7 %	3 fach	2,5	0,21	12'	—	17'
67	19	5,8	0,79	0,7 %	4 fach	2,5	0,20	20'	15 Std.	
68	20	5,8	0,83	0,7 %	4 fach	2,5	0,21	20'	15 „	

Bestimmung der tödlichen Dosis von Bariumchlorid per os.

Nr.	Gew. g	$BaCl_2 + O$/20 g Maus mg:	ccm d. 1,2% Lösg.	Auftreten der 1. Erscheing.	Erholt nach:	Tod nach:
69	23	4,0	0,38	43'	2 Std.	—
70	27	4,0	0,45	—	—	—
71	27,5	5,0	0,57	—	—	—
72	22,5	5,0	0,47	21'	—	21 Std.
73	28	6,0	0,7	—	—	—
74	19,5	6,0	0,49	—	—	—
75	22,5	7,0	0,66	35'	21 Std.	
76	22,5	7,0	0,66	30'	21 „	
77	21	8,0	0,7	17'	—	2 Std.
78	21	8,0	0,7	17'	—	55'
79	21	8,0	0,7	25'	—	6 Std.

Wird das Natriumsulfat eine Stunde vor der Darreichung des $BaCl_2$ gespritzt, so zeigt sich, daß wesentlich höhere Gaben von Natriumsulfat (bis zu 7,3 mg Na_2SO_4/20 g Maus = 5 fach Ae. V. von 2,5 mg $BaCl_2 = 2H_2O$) zur Entgiftung gegeben werden müssen und zudem konnte nur die einfache tödliche Dosis entgiftet werden. Der Grund liegt in der zu schnell einsetzenden Ausscheidung des Natriumsulfats. Für die Richtigkeit dieser Auffassung spricht die Tatsache, daß von Na_2SO_4 schon die vierfach aquivalente Menge zur Entgiftung genügt, wenn das Gegengift nur eine halbe Stunde vor der Injektion des $BaCl_2$ verabreicht wird.

Entgiftung des Bariumchlorids.

c) Bei nachfolgender kurativer Injektion von Natriumsulfat.

Die Versuchsreihe der „kurativen" Injektionen beanspruchen ein größeres Interesse, sie nähern sich am meisten den praktisch vorkommenden Ba-Vergiftungen und deren Behandlung. Jedoch bot sich hier insofern eine Schwierigkeit, als die Entgiftung durch Na_2SO_4 zu verschiedenen Zeiten versucht werden mußte; denn die Darreichung des Gegengiftes mußte bei den größeren Gaben des $BaCl_2$ gleich nach deren Injektion vorgenommen werden, da bei zu langem Warten die Tiere schon vorher starben.

Aus diesem Grunde wurde für diese Versuche zunächst eine 0,6 %ige $BaCl_2$ Lösung verwendet, bei der, wie oben erwähnt, die Vergiftung erst nach längerer Zeit zum Tode führt.

Um die Verhältnisse nachzuahmen, die bei Vergiftung des Menschen herrschen, legten wir eine weitere Versuchsreihe an, in der das $BaCl_2$ per os dargereicht wurde, wobei eine langsame Resorption gewährleistet ist.

Natürlich mußte hierfür zunächst die Dosis letalis festgestellt werden, die mit 8 mg/20 g Maus gefunden wurde. Das Vergiftungsbild war das gleiche wie bei der subkutanen Darreichung.

Um den in der Praxis vorkommenden Fällen noch weiter gerecht zu werden, wurde in der Versuchsreihe I Natriumsulfat bei Auftreten der ersten Erscheinungen und in der Versuchsreihe II bei Auftreten schwerster Vergiftungserscheinungen intraperitoneal injiziert und zwar in der letzteren Reihe so häufig, wie der Zustand des Tieres es erforderte.

Es folgen die Tabellen dieser letzten Reihen.

Tabelle D.

III. Versuchreihe: c) Entgiftung des Bariumchlorids bei nachfolgender kurativer Darreichung von Natriumsulfat.

Natriumsulfat wird 30 Minuten nach der Bariuminjektion dargereicht.

Gew. g	$BaCl_2 + 2H_2O$/20 g Maus mg:	ccm 1,2% Lösg.:	Na_2SO_4/20 g Maus mg:	ccm	Lösg.	Xfach. Ae. V. v. 2,5 mg $BaCl_2 + 2H_2O$	Auftr. d. 1. Erschng.	entgift. nach:	Tod nach:
17	2,5	0,18	4,4	0,54	0,7%	3 fach	13'	—	35'
16	2,5	0,17	4,4	0,51	0,7%	3 fach	22'	—	24Std.
17	2,5	0,18	—	—	—	—	11'	—	23'
18,5	2,5	0,19	5,8	0,77	0,7%	4 fach	15'	4St.	—
16,5	2,5	0,17	5,8	0,69	0,7%	4 fach	14'	—	40'
25	2,5	0,26	7,3	0,26	3,5%	5 fach	17'	21St.	—
22	2,5	0,23	—	—	—	—	16'	—	24'
19,5	2,5	0,2	7,3	0,2	3,5%	5 fach	15'	—	60'

Natriumsulfat wird 10 Minuten nach der Bariuminjektion dargereicht.

18	2,5	0,19	4,4	0,56	0,7%	3 fach	8'	—	30'
17,5	2,5	0,18	4,4	0,54	0,7%	3 fach	9'	—	15'
17,5	2,5	0,18	5,8	0,72	0,7%	4 fach	15'	4St.	—
25,5	2,5	0,26	5,8	1,06	0,7%	4 fach	15'	5 „	—
25	5,0	0,52	7,3	0,26	3,5%	5 fach	8'	—	35'
24	5,0	0,5	7,3	0,25	3,5%	5 fach	7'	—	15'
21,5	5,0	0,45	10,2	0,31	3,5%	7 fach	9'	—	17'
22	0,5	0,46	10,2	0,32	3,5%	7 fach	8'	—	11'

Bariumchlorid wird peroral dargereicht.

Natriumsulfat wird 30 Minuten nach der Bariumvergiftung dargereicht.

23	8,0	0,77	5,8	0,96	0,7%	4 fach	40'	20St.	—
19	8,0	0,63	5,8	0,78	0,7%	4 fach	30'	—	23Std.
21	8,0	0,7	7,3	0,22	3,5%	5 fach	24'	4St.	—
18	8,0	0,6	7,3	0,19	3,5%	5 fach	13'	4 „	—

Natriumsulfat wird 10 Minuten nach der Bariumvergiftung dargereicht.

21,5	8,0	0,72	4,4	0,67	0,7%	3 fach	31'	4St.	—
17	8,0	0,57	4,4	0,53	0,7%	3 fach	31'	9 „	—

Tabelle E.

III. Versuchsreihe: c) Kurative Injektion von Natriumsulfat bei Vergiftung mit Bariumchlorid nach Auftrete
1. erster Erscheinungen (Nr. 102—106),
2. schwerste Erscheinungen (Nr. 107—115

Bariumchlorid Per os.

Nr.	Gew. g	$BaCl_2+2H_2O$/20 g Maus mg:	ccm:	Lösg.:	Na_2SO_4/20g Maus mg:	ccm:	Lösg.:	Xfach. Ae. V. v. 2,5mg $BaCl_2+2H_2O$	1) Auftret. der 1. Erschng.	entgift. nach:	Tod nach:
102	16	10	0,27	3 %	5,8	0,66	0,7	4 fach	37'		
					2. Injektion n. 1 Std. 26'						
						0,33	0,7			2 Std. 30'	—
103	18	10	0,30	3 %	5,8	0,75	0,7	4 fach	20'	3 Std.	
104	22	16	0,59	3 %	13,1	0,42	3,5	9 fach	12'	—	1St
105	25	16	0,67	3 %	14,6	0,52	3,5	10 fach	37'	4 Std.	—
106	20	16	0,53	3 %	13,1	0,37	3,5	9 fach	23'	6 „	—
									2. Auftret. schwerster Erscheing.		
Bariumchlorid subkutan.											
107	21,5	2,5	0,22	1,2 %	5,8	0,88	0,7	4 fach	20'	5 Std.	—
					2. Inj. n. 50'						
						0,44	0,7				
108	20	2,5	0,21	1,2 %	5,8	0,84	0,7	4 fach	20'	5 Std.	—
					2. Inj. n. 50'						
						0,42	0,7				
109	22	5,0	0,92	0,6 %	7,3	0,23	3,5	5 fach	23'	5 Std.	—
					2. Inj. n. 50'						
						0,46	0,7				
110	21	5,0	0,93	0,6 %	7,3	0,22	3,5	5 fach	20'	5 Std.	—
					2. Inj. n 50'						
						0,22	3,5				
111	20	5,0	0,93	0,6 %	7,3	0,21	3,5	5 fach	17'	—	19
					2. Inj. n. 32'						
						0,21	3,5				
					3. Inj. n. 57'						
						0,42	0,7				
112	20	5,0	0,83	0,6 %	7,3	0,21	3,5	5 fach	16'	5 Std.	—
					2. Inj. n. 31'						
						0,21	3,5				
					3. Inj. n. 43'						
						0,42	0,7				
113	18,5	5,0	0,77	0,6 %	7,3	0,19	3,5	5 fach	15'	7 Std.	—
					2. Inj. n. 30'						
						0,19	3,5				
					Inj. n. 3.60'						
						0,40	0,7				

Diese Versuche wurden ebenfalls in das Loewe'sche Schema eingetragen (Isobole B. kurative Injektion nach Auftreten der ersten Erscheinungen). Der Verlauf dieser Isobole ist weniger steil als der der Isobole A. Sie geht aus von der tödlichen Dosis per os: 8 mg $BaCl_2+2H_2O$ und 4,4 mg Na_2SO_4, d. i. die 3fach aequivalente Menge von der einfach tödlichen Dosis, subkutan 2,5 mg $BaCl_2+2H_2O$. Aus dem Verlauf geht hervor, daß 10 mg Bariumchlorid ohne jeden Spättod noch gut zu entgiften war, ja selbst die doppelt tödliche Dosis (16 mg) ließen sich noch entgiften. Von noch höheren Dosen wurde wegen der dann folgenden Bariumsulfatvergiftung abgesehen.

a d 2. Die letzte Versuchsreihe mit der Isobole C kommt praktisch der Behandlung einer Barytvergiftung am nächsten und zeigt erstens, wann ist eine Entgiftung überhaupt noch möglich und zweitens die Zweckmäßigkeit mehrerer kurativer Injektionen. (s. Tabelle E.)

Es folgen einige ausgewählte Protokolle dieser Reihe.

Kurative Injektionen nach Auftreten schwerster Erscheinungen.

Maus Nr. 107 männl. 21,5 g, 2,5 mg $BaCl_2+2H_2O$ / 20 g Maus = 0,22 ccm

10^{46} Injektion von Ba $Cl_2 + 2\,H_2O$ (der 1,2 % igen Lösung)
10^{58} Spastischer Gang
11^{06} Passive Seitenlage
11^{07} Injektion von 0,8 ccm der 0,7 % igen $Na_2\,SO_4$ = 4 fach Äquivalenz von 2,5 mg Ba $Cl_2 + 2\,H_2O$/20 g Maus.
11^{20} vollkommen bewegungslos, beschleunigte und vertiefte Atmung.
11^{37} Injektion von 0,44 ccm der 0,7 % igen $Na_2\,SO_4$ Lösg.
11^{45} Noch immer passive Seitenlage
11^{55} bewegt sich schon mehr, dazu Zitterbewegungen.
12^{35} geht noch spastisch, Zitterbewegungen
18^{45} Das Gleiche
Am anderen Morgen 9^{00} vollkommen erholt.

Maus Nr. 109 männl. 22 g, 5 mg $BaCl_2+2H_2O$ / 20 g Maus = 0,92 ccm der 0,6 % igen Lösung.

16^{29} Injektion von Ba $Cl_2 + 2\,H_2O$
16^{41} Spastischer Gang
16^{46} Passive Seitenlage
16^{47} Injektion von 0,23 ccm der 3,49 % igen $Na_2\,SO_4$ der 5 fachen Äquivalenz von 2,5 mg Ba $Cl_2 + 2\,H_2O$/20 g Maus.
16^{50} Atmung ungleichmäßig und oberflächlich
17^{06} Atmung wird gleichmäßiger, noch passive Seitenlage
17^{18} Injektion von 0,46 ccm der 0,7 % igen $Na_2\,SO_4$ Lösung
17^{27} Erholt sich schon, keine passive Seitenlage mehr, läuft langsam und spastisch.
17^{47} Ist lebhaft, läuft noch spastisch
Am anderen Morgen 9^{00} vollkommen erholt.

Maus Nr. 112 männl. 20 g 5 mg $BaCl_2+2H_2O$ / 20 g Maus = 0,83 ccm der 0,6 % igen Lösung.

10^{55} Injektion von Ba $Cl_2 + 2\,H_2O$
11^{05} Spastischer Gang
11^{11} Aktive Seitenlage
11^{13} Injektion von 0,21 ccm der 3,5 % igen $Na_2\,SO_4$ Lösung = der 5 fachen Äquivalenz von 2,5 mg Ba $Cl_2 + 2\,H_2O$.
11^{14} Vollkommen unbeweglich
11^{28} Injektion von 0,21 ccm der 3,5 % igen $Na_2\,SO_4$ Lösung = der 5 fachen Äquivalenz von 2,5 mg Ba $Cl_2 + 2\,H_2O$.
11^{32} Der gleiche Zustand
11^{40} Injektion von 0,42 ccm der 0,7 % igen $Na_2\,SO_4$ Lösung, nur noch ganz oberflächliche Atmung.
12^{10} Richtet sich wieder auf, keine passive Seitenlage mehr.
12^{32} Kann schon wieder langsam laufen.
15^{35} Ist lebhaft, läuft noch etwas spastisch.
19^{00} o. B.

Bei diesen Versuchen war es praktisch möglich, die 2 fach tödliche Dosis noch nach Auftreten der schwersten Erscheinungen fast sicher zu entgiften. Von 5 angesetzten Tieren starb nur ein Tier. Spättode wurden hierbei nicht beobachtet. Die Zeit zwischen den einzelnen Injektionen betrug im Durchschnitt 15 Minuten.

Ausgangspunkt der letzten Isobole C ist die einfache tödliche Dosis von $BaCl_2+2H_2O$ und die vierfache äquivalente Menge von Na_2SO_4. Der höchst angesetzte Punkt war 5 mg und die 10 — 12 fache äquivalente Menge Natriumsulfat. Es wurde wiederum davon abgesehen, noch höhere Punkte anzusetzen, da bei einer 0,6 % $BaCl_2$ $+2H_2O$-Lösg. einmal die Injektionsmenge zu groß und dann vor allen Dingen der Tod doch zu rasch einsetzen würde. Nicht zu allerletzt müßte man bei solch hohen Dosen auch wiederum an die Bariumsulfatschädigung denken.

Erörterung der Versuchsergebnisse:

Aus den Versuchen geht hervor, daß es in hohem Grade gelingt, das Barium-Ion durch das Sulfation zu entgiften. Je nach der Zeit der Verabreichung von Gift und Gegengift ist das Ausmaß der Entgiftung verschieden.

Da wir annehmen müssen, daß es sich um eine chemische Entgiftung handelt, so wird es darauf ankommen, das Natriumsulfat dem Organismus, insbesondere dem Blut- und Säftestrom in dem Augenblick zur Verfügung zu stellen, wenn das Bariumchlorid resorbiert wird. Beim Kaltblüter ist dies offenbar, wie die Versuche von Kochmann und Multhaupt zeigen, dann gewährleistet, wenn das Sulfat vor der Injektion des Bariumchlorids oder gleichzeitig verab-

reicht wird. In unseren Versuchen hat sich die gleichzeitige Verabreichung von Gift und Gegengift am besten bewährt, woraus man schließen kann, daß hierbei das Sulfat die günstigsten Bedingungen für das Zusammentreffen mit dem Bariumchlorid findet. Bei einer vorherigen Injektion wird das Natriumsulfat durch eine starke Diurese zu schnell ausgeschieden. Bemerkenswert ist es, daß bei der Maus größere Mengen Natriumsulfat als zur Beseitigung des Bariumchlorids notwendig wären, gegeben werden müssen. Auch das dürfte darauf zurückzuführen sein, daß das Natriumsulfat teilweise schon ausgeschieden wird, bevor es mit dem Barium-Ion reagiert.

Die Versuche zeigen, daß die Entgiftungsmöglichkeit sehr groß ist, da selbst die acht- bis zehnfache Dosis des Bariums entgiftet werden kann. Es muß auch noch einmal hervorgehoben werden, daß bei höheren Bariumgaben nach der Entgiftung sich eine neue Schädigung anschließt, die sich von der Bariumvergiftung durchaus unterscheidet. Wir sind geneigt, diese neue Schädigung für eine Taumellähmung im Sinne von Heubner zu halten, d. h. es bilden sich unlösliche Partikelchen, die im Blute kreisen und Schädigungen hervorrufen. Diese Annahme ist allerdings nur dann gerechtfertigt, wenn die Entgiftung des Bariums durch das Sulfat dadurch zustande kommt, daß sich das unlösliche Bariumsulfat bildet und dadurch eine Entionisierung des Bariums eintritt. Mit anderen Worten, es müßte sich im Organismus dieselbe Umsetzung vollziehen wie im Reagenzglas. Man könnte also der Ansicht mancher Autoren (Starkenstein), daß durch Zufuhr des Natriumsulfats den Zellen wieder das Sulfat-Ion zugeführt wird, das ihnen durch das Barium-Ion entzogen worden ist, sich nicht ohne weiteres anschließen. Auch die Tatsache, daß ein bereits vergiftetes, Bariumerscheinungen zeigendes Tier durch Natriumsulfat gerettet werden kann, braucht nicht in dem Sinne Starkensteins gedeutet werden. Man könnte sich vorstellen, daß durch das Sulfat-Ion, die noch im Blute kreisenden, noch nicht in der Zelle fixierten Barium-Ionen entionisiert werden und dadurch das Blut praktisch Bariumfrei gemacht werde. Dadurch sind aber die Bedingungen geschaffen, daß das Heraustreten der bereits in der Zelle eingedrungenen Barium-Ionen ermöglicht wird, die nunmehr wiederum von den Sulfat-Ionen des Blutes in Empfang genommen werden, ein Vorgang, der sich so lange abspielt, bis die Zelle bariumfrei geworden ist. Für diese Ansicht spricht übrigens unser Befund, daß, wenn erst Vergiftungserscheinungen eingetreten sind, die wiederholten Natriumsulfatinjektionen die besten Ergebnisse zeitigten.

Auf Grund dieser Sachlage wird man vom praktisch-toxikologischem Gesichtspunkt aus eine Bariumvergiftung des Menschen, die fast ausnahmslos peroral erfolgt, durch Ausspülung des Magens mit Natriumsulfat und gleichzeitige Injektion von isotonischer Natriumsulfatlösung (intravenös oder subkutan) behandeln müssen.

Wir sehen im übrigen, daß wahrscheinlich infolge des langsameren Stoffwechsels des Kaltblüters die am Frosch gewonnenen Versuchsergebnisse sich nur bis zu einem gewissen Grade auf den Warmblüter übertragen lassen, wenn auch der grundsätzliche Befund der Entgiftungsmöglichkeit bei beiden Tierarten der gleiche ist.

Zusammenfassung.

1. Die tödliche Dosis von $BaCl_2+2H_2O$ für die weiße Maus liegt bei subkutaner Darreichung bei 2,5 mg, bei peroraler Darreichung bei 8 mg.

2. Natriumsulfat in mittleren Konzentrationen wirkt nicht toxisch.

3. Die Entgiftung geschieht mit höchster Wahrscheinlichkeit durch Bildung von Bariumsulfat.

4. Barium ist einwandfrei in der Harnblase nachgewiesen worden.

5. Bei Entgiftung sehr hoher Dosen ist mit einer neuen Schädigung durch entstandenes Bariumsulfat (Taumellähmung) zu rechnen.

6. Es lassen sich entgiften ohne Spättode:

   a) Bei gleichzeitigen Injektionen bis zur dreifachen tödlichen Dosis.
   b) Bei prophylaktischen Injektionen (1 Stunde und ½ Stunde vorher) die einfache tödliche Dosis.
   c) Bei kurativen Injektionen durch mehrfache Injektion von Na_2SO_4 bis zur zweifach tödlichen Dosis von Bariumchlorid.

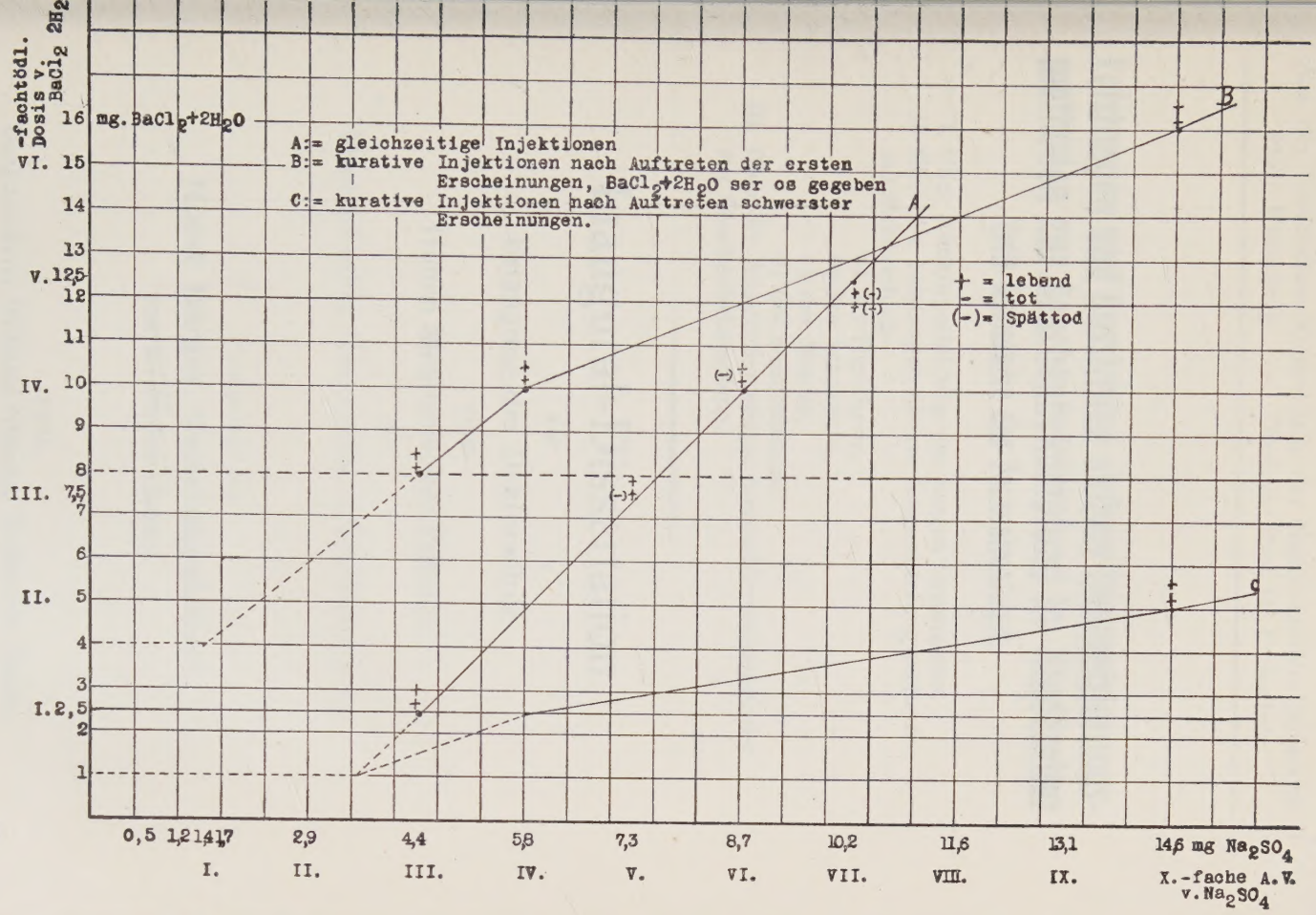
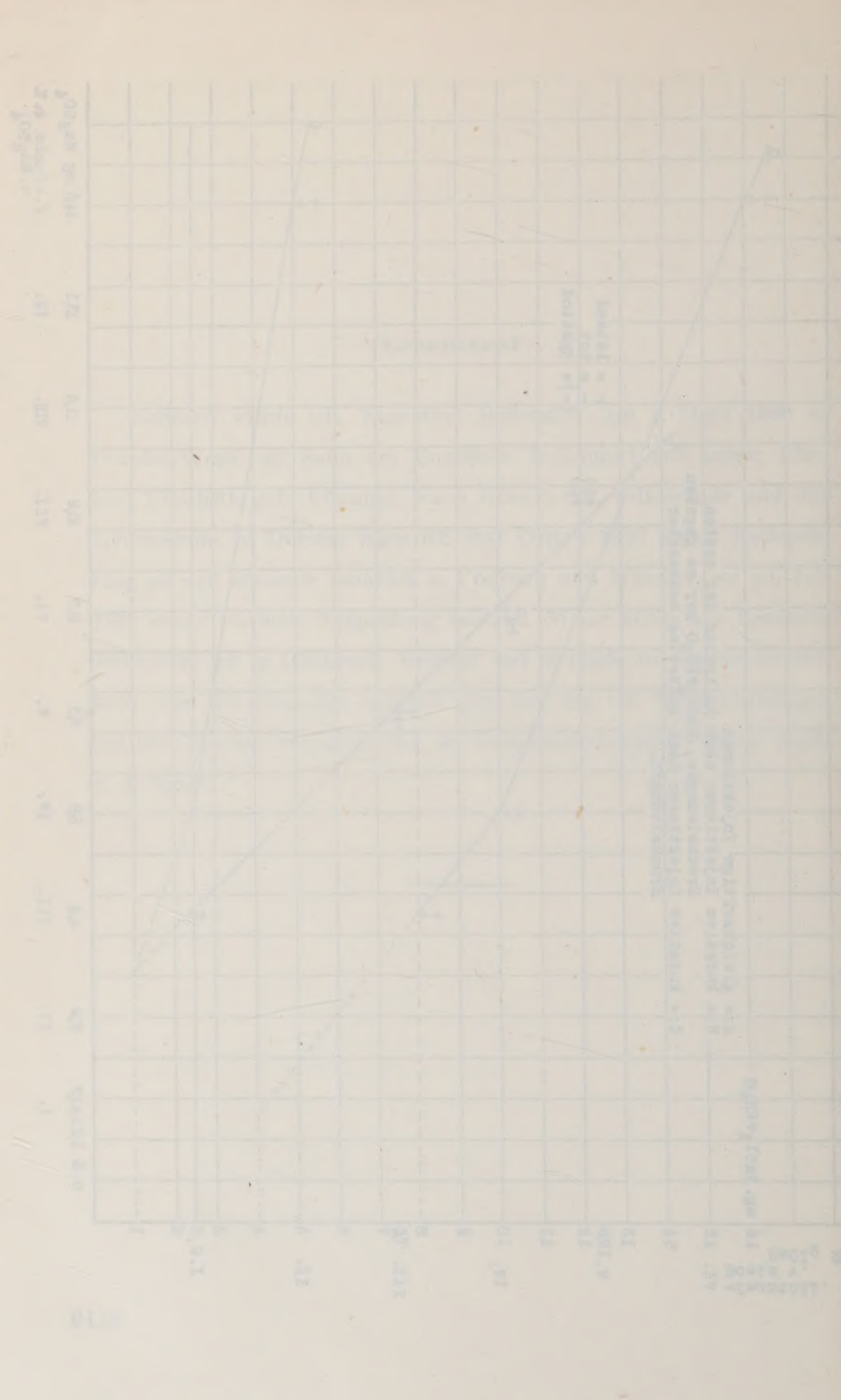
Es ist mir eine angenehme Pflicht, am Schlusse meiner Arbeit meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Kochmann, für die Anregung zu vorliegender Arbeit und die liebenswürdige Unterstützung bei ihrer Ausführung zu danken.

Literaturverzeichnis.

1. Cyon. Archiv f. Anatomie, Physiologie und wissenschaftl. Medizin. Seite 196, 1866.
2. Kunkel, Handbuch der Toxikologie. Seite 112, 1901.
3. Kochmann u. Multhaupt, : Experimentelle Untersuchungen über die Entgiftung des Bariumchlorids durch Natriumsulfat. Bioch. Zs. Bd. 112. S. 291. 1920.
4. Heubner, Klinische Wochenschrift, Nr. 34, S. 1603, 1923.

Lebenslauf.

Geboren wurde ich, Engelbert Bellendorf, am 1. März 1908 zu Dorsten/Westf. als Sohn des Engelbert Bellendorf und seiner Ehefrau Elisabeth geb. Fromme. Nach Besuch der Volksschule und des Gymnasiums in Dorsten legte ich dort Ostern 1929 meine Reifeprüfung ab und studierte zunächst in Freiburg und Münster, wo ich Juli 1931 meine ärztliche Vorprüfung bestand. Meine klinischen Semester verbrachte ich in Innsbruck, Rostock und in Halle, wo ich im Herbst 1934 mein Staatsexamen bestand. Zur Zeit bin ich Med. Praktikant auf der inneren Abteilung des St. Elisabethkrankenhauses in Halle a. d. Saale.


-fachtödl. Dosis v. $BaCl_2 2H_2$
16 mg. $BaCl_2+2H_2O$
A:= gleichzeitige Injektionen
B:= kurative Injektionen nach Auftreten der ersten Erscheinungen, $BaCl_2+2H_2O$ ser os gegeben
C:= kurative Injektionen nach Auftreten schwerster Erscheinungen.
+ = lebend
- = tot
(-)= Spättod
VI. 15
V. 12,5
IV. 10
III. 7,5
II. 5
I. 2,5
0,5 1,2 1,4 1,7 2,9 4,4 5,8 7,3 8,7 10,2 11,6 13,1 14,6 mg Na_2SO_4
I. II. III. IV. V. VI. VII. VIII. IX.
X.-fache A.V. v. Na_2SO_4